

# 肝细胞癌的分子靶向治疗

张文杰, 禄韶英

张文杰, 禄韶英, 西安交通大学医学院第一附属医院普通外科 陕西省西安市 710061

禄韶英, 副教授, 副主任医师, 医学博士, 硕士生导师, 主要从事消化系统肿瘤和血管外科的临床工作。

通讯作者: 禄韶英, 副教授, 710061, 陕西省西安市, 西安交通大学第一附属医院普通外科, robertlu@mail.xjtu.edu.cn

电话: 029-85323875

收稿日期: 2010-11-12 修回日期: 2011-01-10

接受日期: 2011-01-21 在线出版日期: 2011-02-08

## Advances in molecularly targeted therapy of hepatocellular carcinoma

Wen-Jie Zhang, Shao-Yin Lu

Wen-Jie Zhang, Shao-Yin Lu, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Associate Professor Shao-Yin Lu, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China. robertlu@mail.xjtu.edu.cn

Received: 2010-11-12 Revised: 2011-01-10

Accepted: 2011-01-21 Published online: 2011-02-08

## Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a fatal disease that represents the fifth most common human cancer. Although remarkable progress has been achieved in HCC treatment in China, the overall incidence and mortality rates of HCC show no obvious changes. Pharmacological treatment can not improve the prognosis of patients with unresectable HCC. This emphasizes the need to identify new targets for early diagnosis, chemoprevention, and treatment of the disease. An effort to understand the molecular mechanisms responsible for tumor initiation and progression has led to the identification of several potential molecular targets for HCC. The majority of these targets are involved in receptor tyrosine kinase-activated pathways, such as the Raf/MEK/ERK, PI-3K/Akt/mTOR, and Jak/Stat pathways. Sorafenib is a multikinase inhibitor that has attracted wide attention. This review describes the potential targets for HCC and recent progress in targeted therapy of the disease.

**Key Words:** Hepatocellular carcinoma; Molecularly targeted therapy; Sorafenib; Sunitinib

Zhang WJ, Lu SY. Advances in molecularly targeted therapy of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(4): 331-337

## 摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是人类第5大恶性肿瘤, 死亡率极高。在我国, HCC的治疗已取得显著进展, 但总体发病率和死亡率尚无明显改观, 对于不适宜手术切除的晚期HCC, 现有的药物治疗并不能改善患者预后, 进一步提高疗效仍面临严峻挑战。所以, 发现新的靶向治疗药物或新的靶点对HCC的早期诊断、化学预防以及治疗显得尤为重要。目前从对HCC发生、发展的分子机制的研究中, 人类已发现了多个潜在分子靶点。这些靶点大部分为酪氨酸激酶受体激活的信号传导通路, 包括: Raf/MEK/ERK, PI-3K/Akt/mTOR和Jak/Stat等。以索拉菲尼、舒尼替尼等为药物代表的多靶点、多激酶抑制剂治疗HCC更是受到高度关注。本文主要介绍HCC潜在的分子靶点以及常用靶向药物的临床进展。

**关键词:** 肝细胞癌; 分子靶向治疗; 索拉菲尼; 舒尼替尼

张文杰, 禄韶英. 肝细胞癌的分子靶向治疗. 世界华人消化杂志 2011; 19(4): 331-337

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/331.asp>

## 0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)为常见肿瘤, 死亡率高、生存期短, 多数患者就诊时已进入晚期, 不适宜手术切除, 即使疾病发现在早、中期并能完成根治性手术, 其术后2年内的肿瘤复发率也高达50%以上, 且大多数复发者往往无法再次接受根治性手术。目前全身性化疗、内分泌治疗及射频等治疗手段已逐渐被应用于临床, 但诸多临床研究结果显示, 这些针对晚期HCC的治疗均属姑息治疗, 且远期疗效较差<sup>[1,2]</sup>。因此, 晚期HCC在临床上往往陷入无药可

## ■背景资料

肝细胞癌(HCC)的形成、发展和转移与多种基因的突变、细胞信号传导通路和新生血管增生异常等密切相关, 其中存在的多个关键环节, 正是进行分子靶向治疗的理论基础和潜在靶点。

## ■同行评议者

代智, 副研究员, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所

### ■相关报道

调查表明,大部分患者对索拉菲尼和舒尼替尼均可耐受,最大耐受剂量分别约为400 mg/d 2次、75 mg/d,超出耐受剂量会产生限制毒性反应,继续减少用量后不良反应减少,但并未消失。

治的困境。在欧美, HCC的中位生存期(median survival time, MST)为6-9 mo; 在我国, 仅3-6 mo。目前, 在美国HCC的平均5年存活率约11%, 欧洲8%, 亚洲不到10%, 而发展中国家仅为5%。因此如何提高HCC的客观疗效和生存状况, 是肿瘤学界面临的严峻挑战<sup>[3-5]</sup>。随着现代分子生物学、基因组学、蛋白组学的不断发展, 肿瘤分子靶向治疗逐渐兴起, 并引起整个医学界的广泛关注和高度重视。分子靶向治疗是以肿瘤细胞特异性过表达分子标志物为靶点, 选择相应的阻断剂, 干预或彻底阻断受该标志分子调控和密切相关的信号传导通路, 达到抑制肿瘤生长、进展及转移的效果。本文就HCC分子靶向治疗的机制、重点药物及其临床应用现状作一综述。

## 1 针对HCC新生血管及酪氨酸激酶受体的靶向治疗

肝脏为富血供器官, 肝内丰富的血管分支产生的肿瘤血管生成促进因子诱导血管内皮细胞迁移、增殖, 为生成肿瘤血管提供了良好的基础, 同时残留在HCC组织内的血管通过“肿瘤化”而产生的肿瘤血管数目也明显增多<sup>[6-9]</sup>。HCC的发生发展通常与血管信号通路的激活密切相关。许多HCC的生长因子, 包括表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、血小板衍生内皮生长因子(platelet derived-endothelial cell growth factor, PD-ECGF)、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)等, 酪氨酸激酶受体以及下游的信号传导通路都调控着HCC的发生、发展。通过激活的酪氨酸激酶受体, 引发了下游一系列的信号传导通路的激活, 包括: Ras/Raf/MEK/ERK、Jak/stat、PI3K/Akt/mTOR等。以上这些因素与肿瘤的发生、侵袭力以及晚期肿瘤转移密切相关。有学者在HCC细胞及其周边的间质中也发现多种促血管生成的因子过度表达, 如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性纤维母细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、血小板相关生长因子(platelet associated growth factor, PDGF)、血管生成蛋白和间质金属蛋白酶等<sup>[10-14]</sup>。学者可以将这类生长因子的受体、肿瘤相关酪氨酸激酶受体作为肿瘤

靶向治疗的靶点, 阻断受体的同时切断下游信号传导通路, 从不同水平阻断肿瘤的发生<sup>[15]</sup>。

1.1 靶向VEGFR/FGFR/PD-ECGF VEGF、FGF、PD-ECGF与肝脏肿瘤血管形成、HCC的侵袭力以及转移密切相关。VEGF分为两类: VEGF1和VEGF2, 均位于血管内皮细胞的表面, 激活血管内皮细胞, 其中VEGF2在肿瘤新生血管中起着更重要的作用。研究表明HCC患者VEGF越高其术后越容易复发、预后也越差<sup>[16-18]</sup>。胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)也是VEGF家族中的一个成员, 在正常组织里表达量较少, 仅与VEGFR-1和neuropilin-1结合, 促进肿瘤新生血管的形成<sup>[19]</sup>。PD-ECGF是重要的血管生成因子, 其作用是将血管内皮细胞聚集在周围, 而PD-ECGF的作用是将血管外皮细胞以及平滑肌细胞聚集在周围, 参与肿瘤新生血管的形成。阻断PD-ECGF可以使血管外皮细胞与内皮细胞分离, 使内皮细胞表面的VEGF更容易被阻断。有研究表明HCC组织中VEGF与PD-ECGF表达均阳性的患者较均阴性者门静脉癌栓发病率明显增高, 而门静脉癌栓是HCC术后发生复发、转移的最主要因素之一<sup>[20,21]</sup>, 与HCC的预后密切相关。FGF主要是通过刺激HCC细胞内DNA的合成、调控内皮细胞表面胶原蛋白酶和整合素的释放, 参与HCC细胞的发生、发展及转移。其中FGF1和FGF2在HCC组织中表达是下调的, 而FGF8和FGF18是上调的, 其通过自身分泌机制以及与FGFR的相互作用, 调控着早期HCC细胞的择优生长与分裂, 但并非所有FGF家族均参与HCC细胞的生长, 有研究表明FGF17对其生长无明显调控作用<sup>[22]</sup>。临床试验证实, FGF可能与肿瘤的“免疫逃避”机制密切相关, 在切除的HCC组中FGF的表达越高其转移的可能性也越大<sup>[23-25]</sup>。

1.2 靶向EGFR-酪氨酸激酶 EGFR是erbB受体家族中的一种, 为跨膜受体。EGFR的配体包括EGF、转化生长因子 $\alpha$ (transforming growth factor- $\alpha$ , TGF- $\alpha$ )、双向调节因子(amphiregulin)、肝素结合表皮生长因子(heparin-binding epidermal growth factor)、乙胞素(betacellulin)、外调蛋白(epiregulin)<sup>[26]</sup>。在肝细胞中EGFR主要配体为EGF和TGF- $\alpha$ , 通过与EGF或TGF- $\alpha$ 结合形成二聚体激活EGFR, 二聚体化后, 受体的构象发生变化, 导致受体偶联的胞内酪氨酸激酶活化, 继而作用于下游的细胞信号传导(主要包括JAKs/STATs, Ras/MAPK, PI-3K和Ras/Raf/

MEK/ERK), 以及细胞增殖、凋亡调控和血管生成, 刺激HCC细胞的发生和增殖<sup>[27,28]</sup>. EGFR与HCC关系密切, 其在HCC组织中阳性表达率>60%<sup>[29,30]</sup>, 考虑与肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、TGF- $\alpha$ 、 $\beta$ 及IGF等激活EGFR<sup>[31,32]</sup>, 从而促进了HCC的生长有关. 近年来针对HCC细胞EGFR与VEGF的基础与临床研究成果不菲, 单克隆抗体与酪氨酸激酶抑制剂类的多种靶向治疗药物也已相继被用于临床.

1.3 靶向IGFR HCC组织和癌旁肝组织中IGF-I、IGF-II及IGF-1R表达增高, IGF-I、IGF-II主要与IGF-1R结合, 其主要生物学功能是促进有丝分裂和细胞生长, 参与建立和维持细胞转化表型. 研究显示, 20%的HCC患者均可检测出IGF-1R表达高于正常, 可能与IGF途径的激活有关<sup>[32,33]</sup>. 与此同时, 12%-44%的HCC患者IGF-II表达增高, 而胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factors binding protein, IGFBP)的表达下调, IGFBP的蛋白水解产物增高, 这可能与IGF活性增强有关. 以上这些均导致HCC患者IGFR信号通路的激活, 其激活的信号通路与EGFR类似, 包括Ras/Raf/MEK/ERK、JAKs/STATs、PI-3K/Akt/mTOR. 有研究表明, IGF-II与HCC分化程度有关, 在低分化癌中间强阳性表达信号, 体内IGF-II水平增高, 与肝病患者病情严重程度有关, 但其复杂的调控机制的阐明尚待研究<sup>[34]</sup>.

## 2 HCC分子靶向治疗的探索及靶向药物的应用

HCC的形成、发展和转移与多种基因的突变、细胞信号传导通路和新生血管增生异常等密切相关, 其中存在的多个关键环节正是进行分子靶向治疗的理论基础和潜在靶点. 由于肿瘤的信号传导是一个复杂的、多因素、多途径、交叉对话的蛋白网络系统, 理论上多靶点联合阻断信号传导和血管生成、抑制肿瘤生长要比针对某一靶点的治疗效果更好. 近年来, 分子靶向治疗药物治疗HCC已成为非常重要的治疗方法和新的研究热点<sup>[35-40]</sup>. 以索拉菲尼(Sorafenib)、舒尼替尼(Sunitinib)等为药物代表的多靶点、多激酶抑制剂治疗HCC更是受到高度关注, 特别是索拉菲尼治疗HCC已经取得了突破性进展, 开创了HCC靶向治疗的新时代. HCC靶向治疗药物通常可以分为以下: (1)抗EGFR药物-吉非替尼(Gefitinib)和埃罗替尼(Erlotinib), 西妥昔单抗(Cetuximab)和尼妥珠单抗(Nimotuzumab);

(2)抗血管生成药物: 贝伐单抗、沙利度胺(反应停)、重组人血管内皮抑制素(Endostar, 恩度); (3)多靶点抑制剂: 索拉菲尼、舒尼替尼(表1)<sup>[41-43]</sup>. 以下重点介绍两类多靶点抑制剂.

2.1 舒尼替尼 舒尼替尼是多靶点作用的小分子酪氨酸激酶受体抑制剂, 主要作用于VEGFR1-3的酪氨酸激酶受体、PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , FLT3, c-Kit, RET和集落刺激因子受体1型(colony-stimulating factor receptor 1, CSF-1R), 以上受体大部分证实与肿瘤新生血管的生长、肿瘤转移有密切关系, 其主要通过破坏信号传导, 抑制肿瘤细胞分裂和生长. 舒尼替尼被证实可抗肿瘤血管生成, 并于2006-01、2007-11分别获得FDA、SFDA批准治疗GIST和晚期肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)<sup>[44,45]</sup>. 与索拉菲尼作用相似, 均为多靶点抑制剂, 已有学者也将其列入晚期HCC的治疗. 美国、欧洲以及亚洲等国家对舒尼替尼剂量安全性调查表明, >75 mg/d会产生剂量限制不良反应, 主要表现为: 谷草转氨酶升高18%, 淋巴细胞减少15%, 粒细胞减少、血小板减少和疲乏12%, 手足综合征、皮疹、高胆红素血症和高血压各是6%. 减少至50 mg/d时, 主要不良反应为出血、血小板减少、水肿等, 继续减少用量后不良反应减少, 但并未消失<sup>[46,47]</sup>, 患者无恶化生存期为3.9 mo、疾病控制率为52%. 另一项欧洲和亚洲人群的II期临床实验调查发现, 舒尼替尼对无法接受手术或局部治疗的晚期HCC患者, 其疾病控制率为37.8%, 其中1例达到了部分缓解(partial remission, PR), 13例病情稳定(stabilization of disease, SD)超过3 mo, 该研究发现舒尼替尼可以通过降低肿瘤血管通透性和血清VEGF、PIGF水平, 起到抗肿瘤作用, 但总有效率不尽如人意. 目前没有临床研究将索拉菲尼与舒尼替尼的抗肿瘤作用、不良反应对比, 但临床II期实验研究发现, 与索拉菲尼相比, 舒尼替尼具有促进肿瘤组织坏死的作用<sup>[38,48-50]</sup>.

2.2 索拉菲尼 索拉菲尼也是一类具有多酶、多靶点的抑制剂, 作用于Raf丝氨酸/苏氨酸激酶、VEGFR1-3, PDGFR- $\beta$ , c-Kit, Flt3和p38酪氨酸激酶, 阻断肿瘤新生血管<sup>[51,52]</sup>. 临床研究中证实索拉菲尼可以通过阻断肿瘤新生血管、抑制磷化eIF4G和Mcl-1、激活mTOR信号传导通路, 抑制肿瘤细胞的生长, 并诱发HCC的凋亡, 抑制HCC细胞的生长. 大部分患者对索拉菲尼均可耐受, 最大耐受剂量约为400 mg/d 2次, 剂量限制毒性主要有: 乏力、厌食、腹泻、皮疹以及手足皮

### ■创新盘点

近年来, 分子靶向药物治疗HCC已成为非常重要的方法和新的研究热点.

## ■应用要点

在以后的肿瘤靶向性治疗中,针对个体差异和遗传多态性,积极寻找预测不同分子靶向药物疗效的分子生物学标记,联合应用多种靶点抑制剂,找准靶点、选对患者,对特定的肿瘤患者实施“量体裁衣”的个体化治疗,以最小的经济花费获得最佳的治疗效果。

表 1 常见分子靶向治疗药物的分子靶点及临床进展

商品	化学名	靶点	临床进展
舒坦	舒尼替尼	多靶点作用: VEGFRs1-3、PDGFR- $\alpha$ 和b, FMS-like tyrosine kinase, c-KIT, RET和colony-stimulating factor receptor type 1	2006年FDA、2007年SFDA批准用于GIST和RCC; 临床研究用于多种肿瘤, 包括HCC的II期临床研究
易瑞沙	吉非替尼	EGFR胞内区	FDA批准用于胰腺癌和NSCLC, II期临床研究HCC: 单药或联合用药作用于效果不理想
特罗凯	厄洛替尼	EGFR胞外区	II期临床研究转移性结直肠癌
爱必妥	西妥昔单抗	多靶点作用: Raf 激酶和VEGFR 1-3, PDGFR-b, c-Kit Flt3 and p38	2005年FDA批准用于RCC; 2010年FDA批准用于HCC; II期临床研究评估多种肿瘤
多吉美	索拉菲尼	多酶抑制剂, 主要作用于: VEGFR-2 and FGFR-1	临床研究评估多种肿瘤(乳腺癌、肺癌、CRC), 包括III期HCC
BMS-582664	Brivanib		
SU 6668	TSU-68	多靶点、多酶抑制剂: VEGFR, PDGFR- $\alpha$ 和FGFR	用于治疗多种实体性肿瘤, 包括CRC和HCC; II期临床研究评估HCC
Recentin	西地尼布	多酶、多靶点抑制剂: VEGFR 1-3、PDGFR, c-Kit	II期临床研究单独或联合用药评估HCC
ABT-869	ABT-869	抑制 VEGFR 和 PDGFR家族所有成员	I期临床研究各种实体肿瘤; II期临床研究用于HCC

肤反应。一项I期研究也表明HCC患者对索拉菲尼安全性和耐受性良好,并有一定的抗肿瘤活性,现索拉菲尼已成功进入III期临床实验研究。另一项研究结果表明使用索拉菲尼后,一年生存率为44%,对照组为33%,死亡率也较对照组减少31%。这项数据与亚洲的III期临床实验结果相匹配<sup>[49,53-56]</sup>。美国Memorial Sloan-Kettering癌症中心、Abou-Alfa组织,进行针对晚期HCC患者的国际多中心、非对照的II期临床研究(代号10874),调查表明其适应性好,不良反应极小且可预测、易处理;该研究还发现治疗后,肿瘤细胞磷酸化细胞外信号调节激酶(phosphorylated extracellular signal-regulated kinase, pERK)表达水平的TTP较前缩短,表明pERK可能是索拉菲尼治疗有效的一种生物标志物。这些数据令人兴奋但多数癌症患者难以接受非联合用药,因此索拉菲尼常联合化疗药物或其他靶点抑制剂使用。一项II期临床试验将阿霉素联合索拉菲尼与单独使用索拉菲尼做出了比较,发现使用索拉菲尼联合阿霉素的患者中位生存期为13.7 mo,而对照组为6.5 mo,但该试验没将两组用药方法做出比较。其他联合用药包括:联合mTOR阻滞剂(依维莫司或雷红霉素)或MEK阻滞剂。一项I期临床研究中,将索拉菲尼与多柔比星联合用药治疗晚期肿瘤患者,其中有4例HCC患者治疗的结果为SD,并且SD维持的时间均达到1

年以上<sup>[57,58]</sup>。总之,索拉菲尼对HCC的治疗领域取得了令人欣喜的成效,值得提出的是部分患者虽然肿瘤仍在缓慢、持续增大,但肿瘤中心已出现明显坏死区域并增大,这给传统肿瘤治疗评价体系提示出新的问题。

**2.3 吉非替尼和厄洛替尼** 厄洛替尼和吉非替尼是特异的EGFR酪氨酸激酶ATP竞争抑制剂,体内外资料均表明能选择性抑制EGF介导的肿瘤细胞增殖,具有显著的抑瘤活性。一项II期临床研究对晚期HCC患者进行厄洛替尼和贝伐单抗联合应用治疗,其中10例达到了PR,中位PFS和OR分别为39 wk和68 wk,总有效率为25%<sup>[42]</sup>。Thomas等<sup>[43]</sup>在另一项II期临床试验中,对40例无法手术的晚期HCC患者给予口服厄洛替尼,发现17例患者在持续治疗16 wk中肿瘤无进展,也证实了厄洛替尼对HCC的有效性。但吉非替尼在HCC中的应用仍需推敲,一项临床研究对不能手术的31位晚期HCC患者给予吉非替尼治疗,其中3%达到OR、22.6%病情稳定,中位PFS是2.8 mo,中位OS是6.8 mo,完全缓解、部分缓解和稳定的患者例数分别是0、1和7。由于没有达到预期目标,该研究已经停止<sup>[59]</sup>。

**2.4 西妥昔单抗** 西妥昔单抗是目前临床上应用最广泛的抗ERGF单抗,其主要应用于晚期直肠癌的治疗,但对HCC的治疗效果却褒贬不一。Zhu等<sup>[60]</sup>对晚期或已转移的HCC患者进行II期

临床研究发现西妥昔单抗治疗原发性HCC的效果不佳, 30例患者中无CR、PR, 其中位PFS和OS分别为1.4 mo和9.6 mo. 但在西妥昔单抗联合化疗药物治疗进展期HCC的II期临床实验研究中, 23%的患者获得了PR, 46%患者SD, 患者的中位PFS为4.7 mo, 中位OS为9.5 mo. 多个医学中心研究还发现在经过西妥昔单抗治疗后发生CRC转移的患者中, 可能发生比原发病更严重的4种西妥昔单抗相关不良反应: 注射反应、低镁血症、呼吸困难以及皮疹<sup>[59]</sup>.

### 3 结论

HCC的发生是一个复杂的过程, 通过激活多种信号传导通路、多种生长因子促进了HCC的发生发展. 目前, 多项研究以阻断肿瘤新生血管的生成作为晚期HCC患者治疗的靶点, 且多种针对HCC的多靶向药物正在研发, 但肿瘤的形成都有多个基因缺陷, 仅仅阻断酪氨酸激酶受体介导的信号传导通路也许远远不够, 即使是阻断肿瘤新生血管的生成, 也只能短期缓解肿瘤的发展, 并不能达到治愈. 目前的研究发现肿瘤对靶向肿瘤血管抑制剂耐药存在4种潜在机制: (1)激活或上调其他与肿瘤血管生成相关的信号传导通路; (2)补充骨髓源细胞上调血管生成信号传导通路; (3)增加外皮细胞的数量, 不依赖VEGF刺激新生血管的生成; (4)通过建立脉管系统而非刺激新生血管, 从而激活肿瘤细胞的浸润及转移机制<sup>[61-64]</sup>. 上述机制可能导致恶性肿瘤对肿瘤血管抑制剂产生耐药性, 不仅如此, 由于酪氨酸激酶的突变、药物影响机制、受体下调机制以及酪氨酸受体抑制通路的丢失, 大部分肿瘤细胞也会对TKIs产生耐药性. 了解HCC的发生机制可以帮助我们寻找其对抗肿瘤药物产生耐药性的原因, 还可以找到一种能同时阻断所有信号通路的分子靶点, 但目前我们并未发现这一种阻滞剂. 因此, 在以后的肿瘤靶向性治疗中针对个体差异和遗传多态性, 积极寻找预测不同分子靶向药物疗效的分子生物学标记, 联合应用多种靶点制剂, 找准靶点、选对患者, 对特定的肿瘤患者实施“量体裁衣”的个体化治疗, 以最小的经济花费获得最佳的治疗效果. 分子靶向治疗的时代才刚刚开始, 在发展这些靶向抗肿瘤药物作用的同时, 学者还应该积极控制这些药物的不良反应, 在最佳使用方法、时机、不良反应和恰当的评价体系等方面填补空白.

### 4 参考文献

- 1 Lee JS, Thorgeirsson SS. Genetic profiling of human hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 125-132
- 2 Kim DG. Differentially expressed genes associated with hepatitis B virus HBx and MHBs protein function in hepatocellular carcinoma. *Methods Mol Biol* 2006; 317: 141-155
- 3 Chan DW, Ng IO. Knock-down of hepatitis B virus X protein reduces the tumorigenicity of hepatocellular carcinoma cells. *J Pathol* 2006; 208: 372-380
- 4 Aravalli RN, Steer CJ, Cressman EN. Molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 48: 2047-2063
- 5 Colombo M. Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1992; 15: 225-236
- 6 Guzman G, Cotler SJ, Lin AY, Maniotis AJ, Folberg R. A pilot study of vasculogenic mimicry immunohistochemical expression in hepatocellular carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 1776-1781
- 7 Rizell M, Andersson M, Cahlin C, Hafström L, Olausson M, Lindner P. Effects of the mTOR inhibitor sirolimus in patients with hepatocellular and cholangiocellular cancer. *Int J Clin Oncol* 2008; 13: 66-70
- 8 Rizell M, Lindner P. Inhibition of mTOR suppresses experimental liver tumours. *Anticancer Res* 2005; 25: 789-793
- 9 Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer* 1954; 7: 462-503
- 10 Yang ZF, Poon RT. Vascular changes in hepatocellular carcinoma. *Anat Rec (Hoboken)* 2008; 291: 721-734
- 11 Borgström P, Gold DP, Hillan KJ, Ferrara N. Importance of VEGF for breast cancer angiogenesis in vivo: implications from intravital microscopy of combination treatments with an anti-VEGF neutralizing monoclonal antibody and doxorubicin. *Anticancer Res* 1999; 19: 4203-4214
- 12 Rosen LS. VEGF-targeted therapy: therapeutic potential and recent advances. *Oncologist* 2005; 10: 382-391
- 13 Chiang DY, Villanueva A, Hoshida Y, Peix J, Newell P, Minguez B, LeBlanc AC, Donovan DJ, Thung SN, Solé M, Tovar V, Alsinet C, Ramos AH, Barretina J, Roayaie S, Schwartz M, Waxman S, Bruix J, Mazzaferro V, Ligon AH, Najfeld V, Friedman SL, Sellers WR, Meyerson M, Llovet JM. Focal gains of VEGFA and molecular classification of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008; 68: 6779-6788
- 14 Villanueva A, Toffanin S, Llovet JM. Linking molecular classification of hepatocellular carcinoma and personalized medicine: preliminary steps. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 444-453
- 15 Osada S, Kanematsu M, Imai H, Goshima S. Clinical significance of serum HGF and c-Met expression in tumor tissue for evaluation of properties and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 544-549
- 16 Miura H, Miyazaki T, Kuroda M, Oka T, Machinami R, Kodama T, Shibuya M, Makuuchi M, Yazaki Y, Ohnishi S. Increased expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1997; 27: 854-861
- 17 Torimura T, Sata M, Ueno T, Kin M, Tsuji R, Suzaku K, Hashimoto O, Sugawara H, Tanikawa K. In-

### ■同行评价

本文选题较好, 具有一定的新颖性和参考价值.



- creased expression of vascular endothelial growth factor is associated with tumor progression in hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 1998; 29: 986-991
- 18 Poon RT, Ng IO, Lau C, Yu WC, Fan ST, Wong J. Correlation of serum basic fibroblast growth factor levels with clinicopathologic features and postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 2001; 182: 298-304
  - 19 Fernández M, Semela D, Bruix J, Colle I, Pinzani M, Bosch J. Angiogenesis in liver disease. *J Hepatol* 2009; 50: 604-620
  - 20 Xu L, Cochran DM, Tong RT, Winkler F, Kashiwagi S, Jain RK, Fukumura D. Placenta growth factor overexpression inhibits tumor growth, angiogenesis, and metastasis by depleting vascular endothelial growth factor homodimers in orthotopic mouse models. *Cancer Res* 2006; 66: 3971-3977
  - 21 陆清, 徐决, 周俭, 樊嘉, 纪元, 汤钊猷. 血管内皮生长因子和血小板衍化内皮生长因子的表达在甲胎蛋白阴性肝细胞癌根治性切除术后预后预测中的作用. *中华实验外科杂志* 2008; 25: 821-822
  - 22 Chao Y, Li CP, Chau GY, Chen CP, King KL, Lui WY, Yen SH, Chang FY, Chan WK, Lee SD. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and angiogenin in patients with resectable hepatocellular carcinoma after surgery. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 355-362
  - 23 Yamaguchi R, Yano H, Iemura A, Ogasawara S, Haramaki M, Kojiro M. Expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 28: 68-77
  - 24 Poon RT, Fan ST, Wong J. Clinical significance of angiogenesis in gastrointestinal cancers: a target for novel prognostic and therapeutic approaches. *Ann Surg* 2003; 238: 9-28
  - 25 Jinno K, Tanimizu M, Hyodo I, Nishikawa Y, Hosokawa Y, Doi T, Endo H, Yamashita T, Okada Y. Circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) is a possible tumor marker for metastasis in human hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 1998; 33: 376-382
  - 26 Cerea G, Ricotta R, Schiavetto I, Maugeri MR, Sartore-Bianchi A, Moroni M, Artale S, Siena S. Cetuximab for treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2006; 17 Suppl 7: vii66-vii67
  - 27 Harada K, Shiota G, Kawasaki H. Transforming growth factor- $\alpha$  and epidermal growth factor receptor in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Liver* 1999; 19: 318-325
  - 28 Hisaka T, Yano H, Haramaki M, Utsunomiya I, Kojiro M. Expressions of epidermal growth factor family and its receptor in hepatocellular carcinoma cell lines: relationship to cell proliferation. *Int J Oncol* 1999; 14: 453-460
  - 29 Ito Y, Takeda T, Higashiyama S, Sakon M, Wakasa KI, Tsujimoto M, Monden M, Matsuura N. Expression of heparin binding epidermal growth factor-like growth factor in hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical study. *Oncol Rep* 2001; 8: 903-907
  - 30 Ito Y, Takeda T, Sakon M, Tsujimoto M, Higashiyama S, Noda K, Miyoshi E, Monden M, Matsuura N. Expression and clinical significance of erb-B receptor family in hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2001; 84: 1377-1383
  - 31 Sweeney CJ, Chiorean EG, Verschraegen CF, Lee FC, Jones S, Royce M, Tye L, Liau KF, Bello A, Chao R, Burris HA. A phase I study of sunitinib plus capecitabine in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4513-4520
  - 32 Scharf JG, Bräulke T. The role of the IGF axis in hepatocarcinogenesis. *Horm Metab Res* 2003; 35: 685-693
  - 33 Breuhahn K, Schirmacher P. Reactivation of the insulin-like growth factor-II signaling pathway in human hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1690-1698
  - 34 姚登福. 细胞因子在肝细胞癌变中的作用与机制. *中华肝脏病杂志* 2005; 13: 378-379
  - 35 Breuhahn K, Longerich T, Schirmacher P. Dysregulation of growth factor signaling in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2006; 25: 3787-3800
  - 36 Kin M, Sata M, Ueno T, Torimura T, Inuzuka S, Tsuji R, Sujaku K, Sakamoto M, Sugawara H, Tamaki S, Tanikawa K. Basic fibroblast growth factor regulates proliferation and motility of human hepatoma cells by an autocrine mechanism. *J Hepatol* 1997; 27: 677-687
  - 37 Willett CG, Boucher Y, Duda DG, di Tomaso E, Munn LL, Tong RT, Kozin SV, Petit L, Jain RK, Chung DC, Sahani DV, Kalva SP, Cohen KS, Scadden DT, Fischman AJ, Clark JW, Ryan DP, Zhu AX, Blaszkowsky LS, Shellito PC, Mino-Kenudson M, Lauwers GY. Surrogate markers for antiangiogenic therapy and dose-limiting toxicities for bevacizumab with radiation and chemotherapy: continued experience of a phase I trial in rectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8136-8139
  - 38 Zhu AX, Raymond E. Early development of sunitinib in hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Anti-cancer Ther* 2009; 9: 143-150
  - 39 Horie Y, Suzuki A, Kataoka E, Sasaki T, Hamada K, Sasaki J, Mizuno K, Hasegawa G, Kishimoto H, Iizuka M, Naito M, Enomoto K, Watanabe S, Mak TW, Nakano T. Hepatocyte-specific Pten deficiency results in steatohepatitis and hepatocellular carcinomas. *J Clin Invest* 2004; 113: 1774-1783
  - 40 Zhang H, Burrows F. Targeting multiple signal transduction pathways through inhibition of Hsp90. *J Mol Med* 2004; 82: 488-499
  - 41 Rossi L, Zoratto F, Papa A, Iodice F, Minozzi M, Frati L, Tomao S. Current approach in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 348-359
  - 42 Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, Donehower RC, Fitch T, Picus J, Erlinman C. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6657-6663
  - 43 Thomas MB, Chadha R, Glover K, Wang X, Morris J, Brown T, Rashid A, Dancey J, Abbruzzese JL. Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007; 110: 1059-1067
  - 44 Mendel DB, Laird AD, Xin X, Louie SG, Christensen JG, Li G, Schreck RE, Abrams TJ, Ngai TJ, Lee LB, Murray LJ, Carver J, Chan E, Moss KG, Haznedar JO, Sukbuntherng J, Blake RA, Sun L, Tang C, Miller T, Shirazian S, McMahon G, Cherrington JM. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 327-337
  - 45 Murray LJ, Abrams TJ, Long KR, Ngai TJ, Olson

- LM, Hong W, Keast PK, Brassard JA, O'Farrell AM, Cherrington JM, Pryer NK. SU11248 inhibits tumor growth and CSF-1R-dependent osteolysis in an experimental breast cancer bone metastasis model. *Clin Exp Metastasis* 2003; 20: 757-766
- 46 Bang YJ, Kang YK, Kang WK, Boku N, Chung HC, Chen JS, Doi T, Sun Y, Shen L, Qin S, Ng WT, Tursi JM, Lechuga MJ, Lu DR, Ruiz-Garcia A, Sobrero A. Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer. *Invest New Drugs* 2010 May 12. [Epub ahead of print]
- 47 Zhu AX, Duda DG, Sahani DV, Jain RK. Development of sunitinib in hepatocellular carcinoma: rationale, early clinical experience, and correlative studies. *Cancer J* 2009; 15: 263-268
- 48 Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA 3rd, Waterhouse D, Clark BL, Whorf R. Phase II trial of bevacizumab and everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2131-2136
- 49 Chow LQ, Eckhardt SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 884-896
- 50 Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylak C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115-124
- 51 Strumberg D, Clark JW, Awada A, Moore MJ, Richly H, Hendlisch A, Hirte HW, Eder JP, Lenz HJ, Schwartz B. Safety, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of sorafenib: a review of four phase I trials in patients with advanced refractory solid tumors. *Oncologist* 2007; 12: 426-437
- 52 Wilhelm S, Carter C, Lynch M, Lowinger T, Dumas J, Smith RA, Schwartz B, Simantov R, Kelley S. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 835-844
- 53 Josephs DH, Ross PJ. Sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Br J Hosp Med (Lond)* 2010; 71: 451-456
- 54 Koeberle D, Montemurro M, Samaras P, Majno P, Simcock M, Limacher A, Lerch S, Kovács K, Inauen R, Hess V, Saletti P, Borner M, Roth A, Bodoky G. Continuous Sunitinib treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) multicenter phase II trial (SAKK 77/06). *Oncologist* 2010; 15: 285-292
- 55 Huynh H, Ngo VC, Koong HN, Poon D, Choo SP, Toh HC, Thng CH, Chow P, Ong HS, Chung A, Goh BC, Smith PD, Soo KC. AZD6244 enhances the anti-tumor activity of sorafenib in ectopic and orthotopic models of human hepatocellular carcinoma (HCC). *J Hepatol* 2010; 52: 79-87
- 56 Höpfner M, Sutter AP, Huether A, Schuppan D, Zeitz M, Scherübl H. Targeting the epidermal growth factor receptor by gefitinib for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004; 41: 1008-1016
- 57 Abrams TJ, Lee LB, Murray LJ, Pryer NK, Cherrington JM. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 471-478
- 58 Huether A, Höpfner M, Sutter AP, Schuppan D, Scherübl H. Erlotinib induces cell cycle arrest and apoptosis in hepatocellular cancer cells and enhances chemosensitivity towards cytostatics. *J Hepatol* 2005; 43: 661-669
- 59 Press OW, Unger JM, Brazier RM, Maloney DG, Miller TP, Leblanc M, Fisher RI. Phase II trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I-131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma: five-year follow-up of Southwest Oncology Group Protocol S9911. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4143-4149
- 60 Zhu AX, Stuart K, Blaszkowsky LS, Muzikansky A, Reitberg DP, Clark JW, Enzinger PC, Bhargava P, Meyerhardt JA, Horgan K, Fuchs CS, Ryan DP. Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007; 110: 581-589
- 61 Arii S. Molecularly targeted therapy for hepatocellular carcinoma from the basic and clinical aspects. *Int J Clin Oncol* 2010; 15: 234
- 62 Huynh H, Chow PK, Palanisamy N, Salto-Tellez M, Goh BC, Lee CK, Somani A, Lee HS, Kalpana R, Yu K, Tan PH, Wu J, Soong R, Lee MH, Hor H, Soo KC, Toh HC, Tan P. Bevacizumab and rapamycin induce growth suppression in mouse models of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008; 49: 52-60
- 63 Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Co-operative Study Group. *Hepatology* 1996; 24: 289-293
- 64 Breuhahn K, Schirmacher P. Signaling networks in human hepatocarcinogenesis-novel aspects and therapeutic options. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2010; 97: 251-277

编辑 李军亮 电编 何基才